

<https://helda.helsinki.fi>

Lapsen diabeettinen ketoasidoosi

Pulkkinen, Mari-Anne

2019

Pulkkinen , M-A , Kataja , J , Saarikoski , L & Tuomaala , A-K 2019 , ' Lapsen diabeettinen ketoasidoosi ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 9 , Sivut 866-875 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14898> >

<http://hdl.handle.net/10138/315599>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Mari-Anne Pulkkinen, Janne Kataja, Liisa Saarikoski ja Anna-Kaisa Tuomaala

Lapsen diabeettinen ketoasidoosi

Diabeettinen ketoasidoosi on hätätilanne, joka pahimmillaan johtaa henkeä uhkaavaan kuivumiseen ja metaboliseen asidoosiin. Ketoasidoosin aiheuttaa insuliininpuutos yhdistyneenä vastavaikuttaja-hormonien määrän lisääntymiseen. Hoidon kulmakiviä ovat insuliini-infuusio ja oikeanlainen neste-hoito, joiden tavoitteena on korjata kuivuminen, asidoosi ja ketoosi sekä hitaasti asteittain plasman hyperosmolaalisuus ja verengluukoosipitoisuus normaaleiksi. Aivoturvotus on tyypillisesti lapsilla ja nuorilla esiintyvä vaikea komplikaatio, joka aiheuttaa 60–90 % diabeettisesta ketoasidoosista johtuvista kuolemista. Lasten ja nuorten diabeettisen ketoasidoosin hoito kuuluu komplikaatioriskien vuoksi lastentautien yksikköön, jossa on riittävästi kokemusta hoidosta. Päivystäjien tulisi muistaa diabeettisen ketoasidoosin mahdollisuus, jos lapsen hengitys on tihentynyt ja ilmenee vatsakipua tai oksentelua.

Tyyppin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on suurimmillaan lapsuus- ja nuoruusiässä. Valtaosa potilaista saa diagnoosin ennen ketoasidoosin eli happomyrkytyksen kehittymistä. Kansallisen diabetesnäytekoelman (Mikael Knip, vuodet 2013–2014, Diabetesliiton tiedonanto) perusteella jopa 30 %:lla suomalaisista lapsista ja nuorista oli diabeettinen ketoasidoosi diabeteksen diagnoosihetkellä. Toisaalta vuosina 2002–2014 Oulun yliopistollisen keskussairaalan alueella 19 %:lla alle 15-vuotiaista diabetekseen sairastuneista todettiin ketoasidoosi diagnoosihetkellä (1).

Kansainvälisesti lasten diabeettisen ketoasidoosin osuus diagnoosihetkellä vaihtelee Tanskan 15 %:sta Saudi-Arabian 80 %:iin. Tärkein lasten diabeettisen ketoasidoosin yleisyyteen vaikuttava tekijä on tuoreen meta-analyysin mukaan inhimillisen kehityksen indeksi, ja

kehittyvissä maissa tila on diabeteksen diagnosoimisen yhteydessä yleisempi kuin esimerkiksi Euroopassa (2). Ketoasidoosi on tärkeää tunnistaa, koska se komplisoi diabeteksen hoitoa ja lisää sairauteen liittyvää sairastuvuutta sekä kuolleisuutta.

Määritelmä

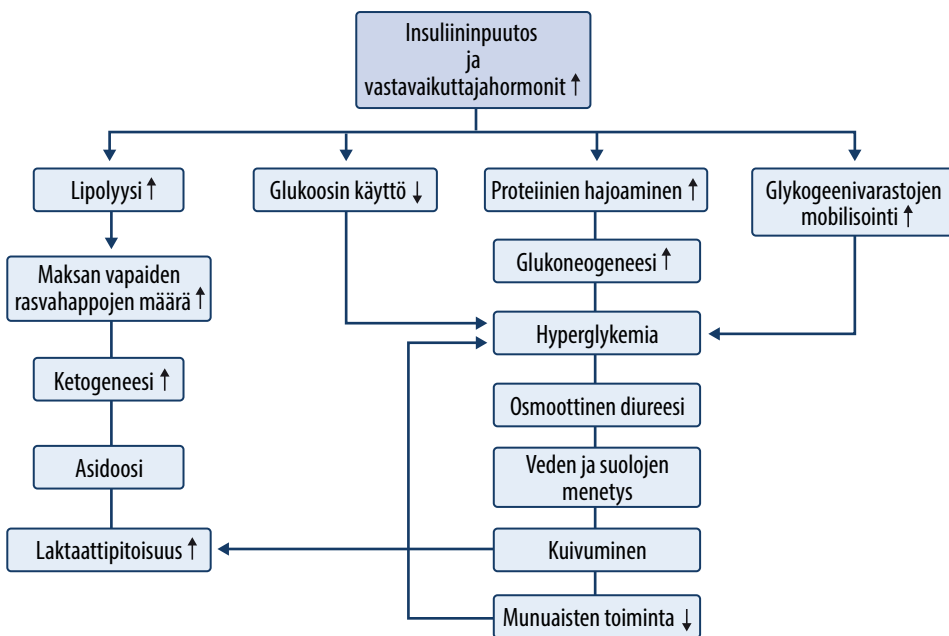
Biokemiallinen diabeettisen ketoasidoosin määritelmä on suurentunut verengluukoosipitoisuus (> 11 mmol/l), lisääntynyt elimistön happamuus (plasman pH-arvo $< 7,3$ tai seerumin bikarbonaattipitoisuus < 15 mmol/l) ja lisääntynyt ketonemia (veren beetahydroksibutyraattipitoisuus > 3 mmol/l). Ketoasidoosin kliinisiin merkkeihin kuuluvat kuivuminen, takykardia, takypnea, syvä huokaava hengitys (Kussmaulin hengitys), asetonin tuoksu hengityksessä, pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, näön sumeneminen, sekavuus, tajunnan lisääntyvä heikkeneminen ja lopulta tajunnan menetys (diabeettinen kooma) (3).

Diabeettinen ketoasidoosi jaetaan kolmeen luokkaan elimistön happamuuden perusteella (**TAULUKKO 1**) (4). Lapset, joilla on vaikea diabeettinen ketoasidoosi tai joiden tajunta on voimakkaasti heikentynyt, kuuluvat tehoavontaan hoidon alkuvaiheessa.

TAULUKKO 1. Diabeettisen ketoasidoosin (verengluukoosipitoisuus yli 11 mmol/l, beetahydroksibutyraattipitoisuus yli 3 mmol/l) luokittelu.

| | Lievä | Keski-vaikea | Vaikea |
|---------------------------------|-----------|--------------|----------|
| pH-arvo | 7,20–7,29 | 7,10–7,19 | $< 7,10$ |
| Bikarbonaattipitoisuus (mmol/l) | 10–14 | 5–9 | < 5 |





KUVA 1. Diabeettisen ketoasidoosin mekanismit. ↑ = lisääntyä, ↓ = vähenee tai heikkenee

Diabeettisen ketoasidoosin syyt ja ehkäisy

Diabeteksen diagnosoinnin yhteydessä todettavan diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen taustasyitä ovat tyypin 1 diabeteksen diagnosoinnista viivästyminen johtavat syyt: potilaan nuori ikä, alempi sosiaaliluokka sekä asuminen maassa, jossa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on pieni (3). Diabeettisia ketoasidooseja ilmaantuu diabetesta jo sairastaville lapsipotilaille noin 1–15 % potilasvuotta kohden (5). Tyypillisimpiä syitä ovat huono hoitoon sitoutuminen, huono hoitotasapaino ja aiemmat ketoasidoosijaksot (3). Infektiot ovat syytä diagnosoida ja hoitaa asianmukaisesti, sillä ne toimivat usein laukaisevana tekijänä.

Insuliinipumppuhoitoa pidettiin aiemmin diabeettisen ketoasidoosin riskitekijänä, mutta uusimmissa tutkimuksissa eroa monipistoshoidon ei ole todettu tai pumppupotilaiden riski on jopa pienempi kuin monipistospotilaiden (6–8). Oman kliinisen kokemuksemme mukaan tärkein keino insuliinipumppuhoitoisen potilaan ketoasidoosiriskin ehkäisemiseen on

hyvä ohjaus ja opetus pumppuhoitoon siirtäessä. Keskeistä on huomioda, että insuliinipumppuhoidossa kehossa olevat insuliinivarastot ehtyvät nopeammin (tunneissa) verrattuna monipistoshoidon, koska pitkävaikutteista insuliinianalogia ei käytetä. Insuliinipumppuhoitoisilla potilailla tulee olla käytössään keuhkainmittari.

Mekanismit

Insuliinipuutos yhdistyneenä vastavaikuttajahormonien (katekoliamiinit, glukagoni, kortisoli ja kasvuhormoni) määrän lisääntymiseen aiheuttaa diabeettisen ketoasidoosin. Suhteellinen insuliinipuutos voi kehittyä metabolisen dekompensoinnin seurauksena vastavaikuttajahormonipitoisuuksien lisääntyessä voimakkaasti stressivasteena esimerkiksi vamman tai kuumeisen infektion yhteydessä (3).

Insuliinipuutteen ja suurentuneiden vastavaikuttajahormonipitoisuuksien yhdistelmä aiheuttaa elimistössä katabolisen tilan, jossa maksa tuottaa yhä enemmän glukosia, jota perifeeriset kudokset eivät kuitenkaan pysty

TAULUKKO 2. Diabeettisen ketoasidoosin hoidon seuranta.

| | | |
|---|--|--|
| Neurologia | Tajunta (Glasgow'n kooma-asteikko, GCS) Päänsärky, pahoinvointi Uneliaisuus, sekavuus Korkea verenpaine, harva syke | Tunnin välein, tarvittaessa useammin |
| Verenkierto | Verenpaine, syke, hiussuonten uudelleen täyttyminen, perifeeriset sykkeet, perifeerinen lämpö, EKG-seuranta | Tunnin välein, tarvittaessa useammin |
| Hengitys | Hiilidioksidin happiosapaine, hengitystaajuus Vaikeassa ketoasidoosissa potilas voi väsyä hengittämi- seen, jolloin tulee tarvittaessa turvata ilmatie ja aloit- taa hengitystuki Respiraattorihoidossa tulee pyrkiä aluksi vastaavaan hyperventilaatioon kuin potilas itse, muuten asidoosi pahenee | Tunnin välein |
| Nestetasapaino | Diureesin seuranta ja nestetasapainon arviointi | Tunnin välein, tarvittaessa useammin |
| Osmolaalisuus | Tarkka seuranta: $\text{Osmolaalisuus} = 2 \times \text{P-Na} + \text{P-Gluk}$ Tavoitteena pitää osmolaalisuus samana ensimmäiset 12–18 tuntia, minkä jälkeen hidas korjaaminen nor- maaliksi (275–295 mosm/kg) | Aluksi jopa puolen tunnin välein, tilanteen korjaantuessa harvemmin |
| Glukoosipitoisuus | Tavoitteena hallittu pienentäminen | Aluksi jopa puolen tunnin välein, tilanteen korjaantuessa harvemmin |
| Ketoosi (beetahydroksi- butyraattipitoisuus) | Tavoitteena johdonmukainen korjaantuminen | Tunnin välein |
| pH-arvo | Tavoitteena johdonmukainen korjaantuminen | Tunnin välein |
| Bikarbonaattipitoisuus | Tavoitteena johdonmukainen korjaantuminen | Tunnin välein |
| Elektrolyyttipitoisuudet | Natrium ja kalium tärkeimmät. Kalsium, fosfaatti, magnesium, kloridiliuos Huom. Natriumpitoisuuden arvioinnissa laske korjattu natriumpitoisuus | Vierihoidolaitteella aluksi jopa puolen tunnin välein. Tilanteen kohentuessa harvemmin |

P-Na = plasman natriumpitoisuus, P-Gluk = plasman glukoosipitoisuus

käyttämään. Seurauksena on verengluukoosi-
pitoisuuden, plasman osmolaalisuuden, lipolyys-
in ja ketogeneesin lisääntyminen. Suurentunut
verengluukoosipitoisuus yhdistyneenä suuren-
tuneisiin ketoainepitoisuuksiin saa aikaan os-
moottisen diureesin, kuivumisen ja elektrolyyt-
tien menetyksen, jota ketoaineiden aiheuttama
pahoinvointi ja oksentelu usein vielä voimist-
tavat. Tämä lisää stressihormonien tuotantoa,
joka edelleen lisää kudosten insuliiniresistens-
siä ja kiihdyttää maksan glukoosintuotantoa
(3). Mikäli tilannetta ei katkaista antamalla
potilaalle insuliinia, nesteitä ja elektrolyyttejä,
on seurauksena henkeä uhkaava kuivuminen ja
metabolinen asidoosi.

Diabeettisessa ketoasidoosissa sekä vettä että
elektrolyyttejä puuttuu solunsisäisestä ja -ulkois-

sesta nestetilasta. Kuivumisesta huolimatta po-
tilaiden verenpaine pysyy tyypillisesti norma-
alina tai jopa koholla, mahdollisesti lisääntyneen
katekoliamiinipitoisuuden ja lisääntyneen anti-
diureettisen hormonin tuotannon ansiosta. Li-
sääntynyt virtsaneritys jatkuu, koska glukoosin
takaisinimeytymiskynnys munuaisissa ylittyy
hyperglykemian aikana. Osmoottinen diureesi
johtaa lopulta hypovolemiaan ja kriittiseen mu-
nuaisten verenkierron vähenemiseen (**KUVA 1**)
(3).

Hoito

Hoidon tavoitteena on kuivumisen, asidoosin
ja ketoosin korjaaminen sekä plasman hyper-
osmolaalisuuden ja verengluukoosipitoisuuden

korjaaminen asteittain normaaleiksi. Näin vältetään diabeettisen ketoasidoosin vakavat komplikaatiot kuten aivoturvotus. Tärkeää on, että hoitokäytäntö on selkeä ja että hoitohenkilökuntaa on perehdytetty siihen riittävästi.

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa korostetaan, että hoitoa tulee tarvittaessa muokata potilaan kliinisen tilan mukaan. Tämä edellyttää tarkkaa neurologista (aivoturvotuksen), verenkierron ja nestetasapainon sekä glukoosi-, ketoaine-, elektrolyytti-, pH- ja hiilidioksidiarvojen seurantaa. Näissä mittareissa tapahtuvien muutosten arviointia varten tarvitaan seuranta-kaavio. Alkuvaiheessa arvoja on syytä seurata 30–60 minuutin välein. Tilanteen korjaantumisen myötä näytteenottoa päästään harventamaan (**TAULUKKO 2**).

Nestehoito (TAULUKKO 3). Lasten ja nuorten diabeettisen ketoasidoosin hoitoon on kansainvälisesti ja kansallisesti käytössä lukuisia erilaisia nestehoito-ohjelmia, joiden keskinäistä paremmuutta ei ole osoitettu tutkimuksissa. Keskeisiä yhteisiä periaatteita kaikissa nestehoito-ohjelmissä ovat alkunesteytys verenkierron vajeen korjaamiseksi, ylläpitonesteytys ja kuivumisen korjaaminen 24–48 tunnin kuluessa (3,9).

Diabeettisen ketoasidoosin luokituksen mukaisesti Helsingin Lastenklinikan tehosastolla vuosina 2013–2017 hoidetuista ketoasidoosipotilaista vaikeimmin sairaat vaativat pidemmän tehohoitojakson ja olivat selvästi kuivempia (plasman natrium- ja glukoosipitoisuuksien, osmolaalisuuden ja kliinisen kuivumisen kannalta huonommat arvot) kuin keskivaikean ja lievän luokan potilaat. Potilaan ensimmäisen kahdentoista tunnin aikana saaman nesteytyksen nopeudella ei tutkimuksen perusteella näyttänyt olevan merkittävää vaikutusta diabeettisen ketoasidoosin korjautumiseen tai tehohoitoaikaan (A. Ala-Heikkilä ja P. Miittinen, henkilökohtainen tiedonanto).

Alkunesteytykseen ja kuivumisen korjaamiseen käytetään natriumkloridiliuosta (0,9 %) tai nesteyhdistelmiä. Tyypillinen alkunesteytyksen tarve on 10 ml/kg (tai 360 ml/m²) 30–60 minuutin kuluessa. Mikäli lapsella on sokin oireita, verenkierron korjaamiseksi voidaan tarvita alkuun nopeampi nestettäyttö, joka voidaan tarvittaessa toistaa (3).

TAULUKKO 3. Diabeettisen ketoasidoosin nestehoito.

| | |
|------------------------------|--|
| Alkunesteytys | Natriumkloridiliuos (0,9 %) tai nesteyhdistelmä 10 ml/kg 30–60 minuutissa Jos vaikea hypovolemia, 10 ml/kg 10–15 minuutissa, toistetaan tarvittaessa |
| Ylläpitonesteytys | Nestetarve lasketaan Holliday–Segarin kaavalla: < 10 kg → 100 ml/kg/vrk 10–20 kg → 1 000 ml + 50 ml/kg/vrk yli 10 kg:n osalta > 20 kg → 1 500 ml + 20 ml/kg/vrk yli 20 kg:n osalta Natriumintarve on elimistön natriumvajeen vuoksi suuri. Mikäli mitattu plasman natriumpitoisuus ei suurene glukoosipitoisuuden pienentyessä, tulee käytetyn nesteen natriumpitoisuutta lisätä. Kaliumkorvaus tulee aloittaa heti hoidon alussa (mikäli potilaalla ei ole hyperkalemia ja munuaisten vajaatoimintaa) esim. lisäämällä kaliumfosfaattia niin, että kaliumpitoisuus on 40 mmol/l. Glukoosia tarvitaan estämään liian nopeaa plasman glukoosipitoisuuden pienentymistä. |
| Kuivumisen korjaus | Oletettu tai arvioitu kuivuminen korjataan 24–48 tunnin aikana. |
| Jatkuvien menetysten korvaus | Jos diureesi ylittää potilaaseen menevän nesteen määrän, asidoosi ei korjaannu. Korvaus esim. nesteyhdistelmällä siten, että annettavan nesteen yhteenlaskettu määrä ylittää diureesin. |

Lasten ylläpitonesteytyksen laskemiseen käytetään tavallisimmin Holliday–Segarin kaavaa tai pinta-alan perustuvaa arviota (1 500 ml/m²/vrk). Käytettävän nesteen glukoosipitoisuudesta ei ole konsensusta, mutta oman kokemuksemme perusteella verengluukoosipitoisuuden pienennysnopeutta on vaikeaa hallita ilman glukoosipuskuria (alusta lähtien glukoosipitoisia nesteitä).

Osa käytössä olevista protokollista painottaa kuivumisen kliinistä arviointia, toisissa käytetään esimerkiksi oletusta 5–10 %:n kuivumisesta. Kuivumista ei tule arvioida liian suureksi (ei yli 10 %), ja on huomattava, että osa painon vähenemisestä on laihtumista. Kuivuminen korjataan hitaasti 24–48 tunnin kuluessa. Isotonisten nesteiden on osoitettu olevan turvallisia

TAULUKKO 4. Plasman osmolaalisuuden ja todellisen plasman natriumpitoisuuden laskeminen.

| |
|---|
| Plasman osmolaalisuuden laskeminen |
| $P\text{-Osmol (mmol/l)} = 2 \times P\text{-Na (mmol/l)} + P\text{-Gluk (mmol/l)}$ |
| Todellinen plasman natriumpitoisuus |
| $P\text{-Na (mmol/l)} = \text{mitattu P-Na (mmol/l)} + (\text{mitattu P-Gluk (mmol/l)} - 5,5 \text{ (mmol/l)}) : 2$ |

P-Osmol = plasman osmolaalisuus, P-Na = plasman natriumpitoisuus, P-Gluk = plasman glukoosipitoisuus

TAULUKKO 5. Diabeettisen ketoasidoosin insuliinihoito.

| | |
|--|---|
| Laskimonsisäinen insuliini-infuusion valmistus | Lyhytvaikutteinen insuliini (100 U/ml) laimennetaan 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 1 U/ml. Liuos pitää vaihtaa 12 tunnin välein. |
| Insuliinihoidon aloitus | Ei alkubolusta. Insuliini-infuusio aloitetaan vasta alkunesteytyksen jälkeen eli tunnin kuluttua hoidon alusta. |
| Insuliini-infuusion nopeus | 0,05 U/kg/t on sopiva useimmille potilaille (vaihteluväli 0,03–0,1 U/kg/t) |
| Suonensisäisen insuliinihoidon kesto | Hoitoa jatketaan, kunnes metabolinen tilanne on korjaantunut: pH-arvo > 7,30, bikarbonaattipitoisuus > 15 mmol/l, beetahydroksibutyaattipitoisuus < 1 mmol/l Siirryttäessä subkutaaniseen hoitoon jatketaan suonensisäistä insuliinihoitoa noin kahden tunnin ajan pitkävaikutteisen insuliinin pistämisestä. |

ja pitävän natriumpitoisuuden turvallisempana kuin käytettäessä hypotonisia nesteitä (3,9).

Diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä ongelmaksi voi muodostua natriumvaje, koska natriumia poistuu virtsaan ketohappojen natriumsuoloina hyperglykemian aiheuttaman lisääntyneen diureesin vuoksi. Verenglukosipitoisuuden suurentuessa natriumia siirtyy solun sisälle, ja sen mitattu pitoisuus plasmassa näyttäytyy valheellisen pienenä (näennäinen hyponatremia). Kuivumisen edetessä solunulkoisen nesteen määrä vähenee edelleen, ja viitealueella oleva mitattu plasman natriumpitoisuus kertoo vaikeammasta kuivumisesta. Tilanteen arvioinnissa tulee laskea korjattu natriumpitoisuus, joka kertoo, mikä plasman senhetkinen natriumpitoisuus olisi normoglykeemisessä tilanteessa (**TAULUKKO 4**). Hoidon aikana mita-

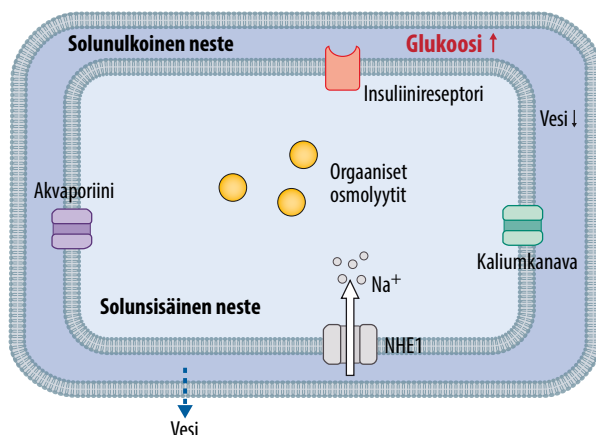
tun natriumpitoisuuden tulee suurentua noin 1 mmol/l, kun glukoosipitoisuus pienenee 2 mmol/l. Hoidon edetessä ja ketoasidoosin korjaannuttua natriumpitoisuus saa pienentyä hitaasti normaaliksi, kun kuivuminen korjaantuu.

Ketoasidoosiin liittyy vaikea kaliumvaje, sillä solunsisäinen kalium siirtyy solunulkoiseen tilaan plasman osmolaalisuuden, asidoosin, glykogenolyysin ja proteolyysin lisääntymisen vuoksi. Lisäksi oksentelu ja osmoottinen diureesi vähentävät elimistön kaliumvarastoja. Kuivuminen puolestaan saa aikaan sekundaarista aldosteronismia, joka lisää kaliumin määrää virtsassa. Toisaalta munuaisten verenkierto saattaa vaikean ketoasidoosin yhteydessä häiriintyä ja kaliumineritys virtsaan vähentyä. Plasman kaliumpitoisuus voi siis olla joko pieni, normaali tai suuri ennen hoidon aloittamista. Hoidon alkaessa insuliini ja asidoosin korjaantuminen saavat kaliumin virtaamaan takaisin solunsisäiseen tilaan, jolloin plasman kaliumpitoisuus pienenee nopeasti, mikä altistaa potilaan rytmihäiriöille. Näistä syistä kaliumpitoisuuden korjaaminen turvasääntöjä noudattaen on syytä aloittaa välittömästi (3).

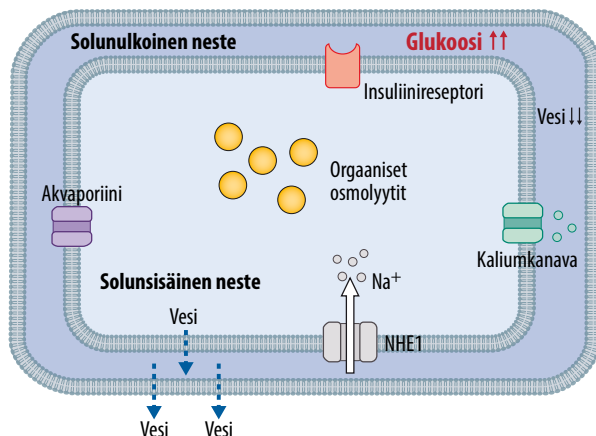
Diabeettisessa ketoasidoosissa solunsisäinen fosfaattipitoisuus on pienentynyt osmoottisen diureesin seurauksena. Hoidon aloituksen jälkeen plasman fosfaattipitoisuus pienenee, koska fosfaatti siirtyy insuliinin vaikutuksesta solun sisälle. Pienentynyttä fosfaattipitoisuutta ei yleensä ole tarpeen korjata. Hypofosfatemian kehittymistä voidaan kuitenkin ehkäistä antamalla kaliumia sen fosfaattisuolana. Jos potilaan fosfaattipitoisuus on huomattavan pieni (< 0,32 mmol/l) ja hänellä on kliinisiä hypofosfatemian oireita (muun muassa ärtyisyys, puutumisoireet, sydämen supistustoiminnan häiriöt, lihasten toimintahäiriö, nielemisvaikeudet), tulee hypofosfatemiaa hoitaa kaliumfosfaatilla (3).

Rutiinimaista virtsanmenetyksen korvausta kansainväliset ohjeet eivät suosittele (3). On kuitenkin tärkeää seurata virtsaneritystä ja ohjata nestehoitoa sen perusteella: potilaaseen menevän nestemäärän tulee olla diureesia suurempi, sillä mikäli näin ei ole, kuivuminen ei korjaannu. Tällöin tulee tarvittaessa lisätä

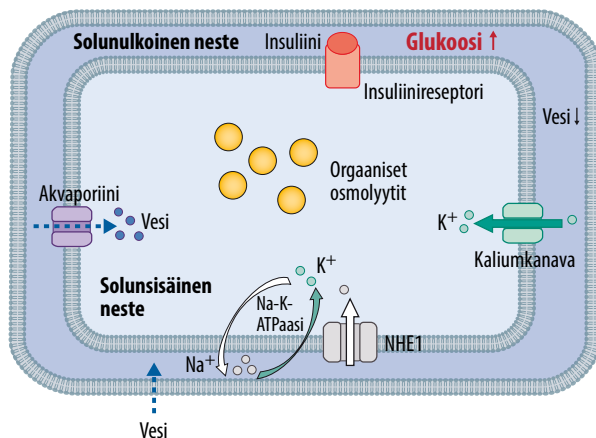
1. Hyperglykemia aiheuttaa osmoottista vetoa soluun. Soluun siirtyy samaan aikaan natrium-vetyvaihtajan (NHE1) kautta natriumioneja ja orgaanisten osmolyttien lisääntynyt tuotanto käynnistyy. Sekä solunulkoisen vesipitoisuus että sen natriumpitoisuus pienenee (= näennäinen hyponatremia).



2. Hyperglykemian pitkittyessä solunulkoisen vesipitoisuus pienenee edelleen. Orgaanisten osmolyttien määrä lisääntyy, eikä solu pysty vastaanottamaan enempää natriumioneja. Tilanteen edetessä myös solunsisäinen nestemäärä vähenee.



3. Insuliini- ja nestehoito aloitetaan. Insuliini aktivoi natrium-kalium-ATP-aasipumpun, minkä seurauksena natriumioneja siirtyy solunulkoiseen tilaan ja kaliumioneja soluun. Lisääntynyt solunsisäinen negatiivinen jännite lisää kaliumkanavan toimintaa, joka edistää vettä soluun tuovien akvaporiniin toimintaa. Insuliinin vaikutuksesta glukoosi siirtyy soluun. Hoidon alettua solunsisäiset osmolyytit vetävät soluun vapaata vettä ja solun koko kasvaa hallitsemattoman nopeasti, mikäli solunulkoinen (plasman) osmolaalisuus vähenee hoidon aikana.



KUVA 2. Solussa tapahtuvia muutoksia diabeettisen ketoasidoosin ja sen nestehoidon aikana.

↑ = lisääntyy, ↓ = vähenee

nesteytystä siten, että korvaus kattaa jatkuvan menetyksen. Natriumbikarbonaatin käyttöä ketoasidoosin hoidossa ei suositella (3).

Insuliinihoito (Taulukko 5). Vaikka nestehoidon aloitus pienentää huomattavasti dia-

beettista ketoasidoosia sairastavan potilaan veren glukoosipitoisuutta, elimistön metabolisen tilan normalisointi vaatii insuliinihoidon aloittamisen suonensisäisellä insuliini-infusiolla. Kuivumisen korjaamiseen tarkoitetun neste-

Ydinasiat

- ▶ Mittaa pahoinvoivan ja oksentelevan lapsen verenglukoosi- ja tarvittaessa ketoainepitoisuus.
- ▶ Lapsen tai nuoren diabetespäily on aina päivystyslähetteen aihe.
- ▶ Diabeettisen ketoasidoosin nestehoidon tulee alkaa ennen insuliinihoitoa, joten insuliinia ei tule antaa lähettävässä yksikössä.
- ▶ Aivoturvotus on lapsille ja nuorille merkittävä riski, joten ensihoidon jälkeen tarkka seuranta sekä oikeanlainen neste- ja insuliinihoito edellyttävät perehtyneisyyttä.

hoidon pitää alkaa välittömästi, noin tuntia ennen insuliini-infuusion aloittamista. Potilaalle ei tule antaa insuliinibolusta, koska se voi lisätä aivoturvotuksen riskiä ja hypokalemia saattaa vaikeutua (3).

Tyypillisesti insuliininpuutosta aletaan diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä korjata insuliiniannoksella 0,05–0,1 U/kg/t. Mikäli potilas osoittautuu odotettua insuliiniherkemmäksi, tulee insuliini-infuusion nopeutta hidastaa varsin nopeasti annokseen 0,03–0,05 U/kg/t. Pienten lasten ja lievän diabeettisen ketoasidoosin insuliini-infuusion aloitusnopeuden on mahdollisesti syytä olla hitaampi (0,05 U/kg/t) (10,11). Omankin kokemuksemme mukaan useimmille potilaille riittää insuliinin infuusionopeus 0,05 U/kg/h.

Suonensisäisen neste- ja insuliinihoidon lopetus. Suonensisäistä neste- ja insuliinihoitoa jatketaan, kunnes metabolinen tilanne on korjaantunut (pH-arvo > 7,3, bikarbonaattipitoisuus > 15 mmol/l ja beetahydroksibutyraattipitoisuus < 1 mmol/l). Useimmiten lapsi tai nuori haluaa tässä vaiheessa jo syödä ja juoda, ja mahdollinen vielä tarvittava kuivumisen korjaus onnistuu suun kautta ongelmitta. Siirryttäessä subkutaaniseen insuliinihoitoon suonensisäistä insuliinihoitoa jatketaan noin kahden tunnin ajan pitkävaikutteisen insuliinin antami-

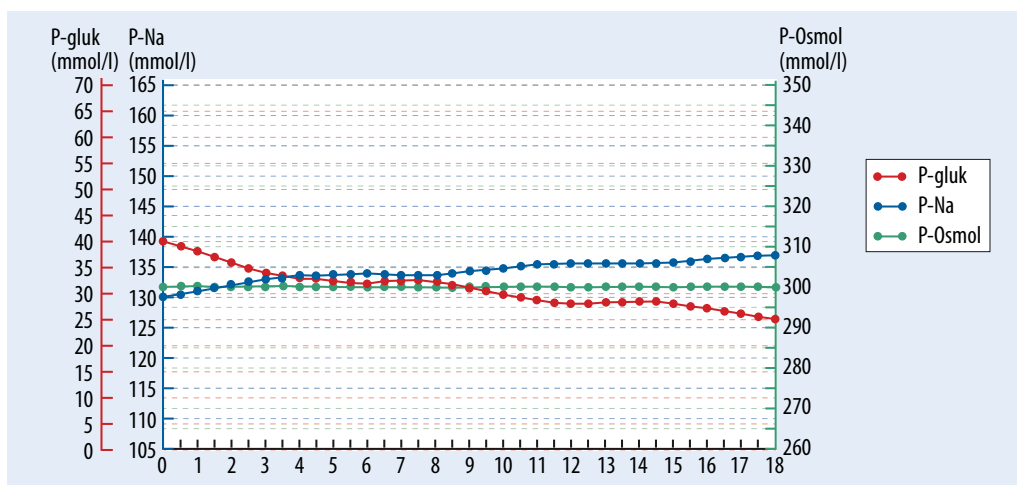
sesta. Tarvittava pistettävä insuliinimäärä vaihtelee potilaan iän ja ketoasidoosin vaikeuden mukaan (usein noin 1,5 U/kg/vrk).

Aivoturvotus

Diabeettisen ketoasidoosin komplikaatioista vaikein on aivoturvotus, johon menehtyy noin 0,5–1 % potilaista. Aivoturvotukseen sairastuneiden potilaiden kuolleisuus on 20–90 %, ja joka neljännelle eloonjääneelle jää pysyviä neurologisia haittoja (12,13). Aivoturvotus kehittyi yleisemmin lapsille kuin aikuisille, koska lasten aivojen ja kallon väliin jäävä tila on pienempi. Lapsen aivot ovat aikuisen aivojen kokoiset noin kuuden vuoden iässä, mutta luinen kallo kasvaa aikuisten kallon kokoon vasta 16 vuoden iässä (14).

Aivoturvotuksen tarkkaa mekanismia ei vielä täysin ymmärretä, mutta niin sytotoksiset, verisuoniperäiset kuin osmoottisetkin tekijät näyttävät vaikuttavan siihen (12). Osmoottisiin tekijöihin voidaan vaikuttaa hoidon aikana. Hyperglykemia solunulkoisessa tilassa aiheuttaa osmoottista vetoa soluun ja pyrkii pienentämään solun vesipitoisuutta. Solun koko on tarkkaan määrätynyt, ja se pyrkii estämään muutokset lisäämällä orgaanisten osmolyyttien tuotantoa solun sisällä (**KUVA 2**). Nestehoidon alkaessa hypertoninen solulima imee soluun vettä solukalvon akvaporiinikanavien kautta, mikä kasvattaa aivosolun kokoa nopeasti, jos plasman osmoottinen vastavoima ei ole riittävä. Tämän vuoksi nestehoito on annettava vähitellen ja vastetta seuraten (**KUVA 2**).

Plasman osmolaalisuuden merkitys on tärkeä, ja sitä seurataan hoidettaessa. Pyrkimyksenä on palauttaa hitaasti aivosolun homeostaasi (**KUVA 2**). Muutokset plasman osmolaalisuudessa kuvaavat käytännössä käänteisiä muutoksia solukoossa: osmolaalisuuden vähetessä soluun siirtyy vettä ja solu kasvaa kooltaan (15). Mikäli plasman osmolaalisuus vähenee hoidon aikana riittävän hitaasti ja aivosolun koko lisääntyy maltillisesti, koon muutosta tasapainottavat mekanismit ehtivät mukaan. Onkin esitetty, että plasman osmolaalisuuden ei saisi antaa vähentyä ensimmäisten 15 tunnin aikana hoidon alusta (15).



KUVA 3. Plasman osmolaalisuuden (P-Osmol) seurantataulukko. Pystyakselilla plasman glukoosipitoisuus (P-gluk, mmol/l), plasman natriumpitoisuus (P-Na, mmol/l) ja laskennallinen P-Osmol (mmol/l). Vaaka-akselilla aika tunteina hoidon alusta. Punaiset ympyrät kuvaavat plasman glukoosipitoisuuden pientymistä hoidon alusta tunteina, siniset ympyrät plasman natriumpitoisuuden lisääntymistä ja vihreät ympyrät laskennallista osmolaalisuutta ($2 \times \text{P-Na} + \text{P-gluk}$). Hoidon tavoitteena on plasman osmolaalisuuden pysyminen melko muuttumattomana ensimmäisten 12–18 tunnin ajan.

Plasman osmolaalisuus pysyy hoidon ensimmäisten tuntien aikana melko muuttumattomana, kun solunulkoisen tilan tärkeimmän osmolyytin, plasman natriumin, pitoisuus suurenee 1 mmol/l aina, kun verenglukoosipitoisuus pienenee 2 mmol/l (**TAULUKKO 3** ja **KUVA 3**). Plasman natriumpitoisuuden suureneminen on tarpeen osmolaalisuuden ja siten solun koon säätelyssä, eikä sitä tulisi jarruttaa (15). Diabeettinen ketoasidoosi on useimmiten hitaasti kehittynyt hyperosmolaalinen tila, joten akuutissa vaiheessa mitatut arvot poikkeavat normaaleina pidetyistä viitearvoista.

Muut kohonneen aivopaineen riskitekijät (muun muassa vaikea asidoosi, matala veren hiilidioksidiasapaine ja suurentunut plasman ureapitoisuus) heijastelevat todennäköisesti diabeettisen ketoasidoosin vaikeutta hoidon alussa, eikä niihin voida hoidon aikana vaikuttaa (16).

Keskeistä on seurata ja pisteyttää kehittyvän aivopaineen oireita ja lapsen tajuntaa tiheästi hoidon aikana (**TAULUKKO 2**). Aivopaineen klassiset löydökset, sykkeen harveneminen ja verenpaineen nousu, ovat varsin myöhäisiä ja huonon ennusteen merkkejä, eikä niiden puuttuminen sulje aivopainetta pois. On myös huo-

mattava, että kuvantamistutkimukset ovat tarpeettomia ja saattavat viivästyttää aivopaineen rekisteröintiä ja hoidon aloitusta (3). Aivoturvotusta ennustavien oireiden ilmaantuessa on hyvä tarkistaa edeltävät plasman osmolaalisuuden muutokset ja korjata plasman natriumpitoisuus jo ennen oireiden etenemistä tasaisella hypertonisella 3 %:n vahvuisella natriumkloridi-infusiolla vastetta seuraten (**TAULUKKO 6**).

Jos aivopaineoireita ilmaantuu, tulee ne hoitaa tehokkaasti boluksilla 3 %:n vahvuista natriumkloridiliuosta sekä tarvittaessa rajoittamalla infuusionesteiden määrää (**TAULUKKO 7**). Potilaan tarpeetonta sedaatiota on syytä välttää, mutta jos lapsen tajunta heikkenee, tulee ventilaatiosta huolehtia intuboimalla, kytke-

TAULUKKO 6. Diabeettisen enkefalopatian oireita ja löydöksiä.

| Keskushermostotapahtuma | Kliininen löydös |
|-------------------------|--|
| Aivojen turvotus | Päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, sekavuus |
| Lisääntynyt aivopaine | Kohtausoireet, tajuttomuus, hengityskatkokset, laajentuneet mustuaiset |
| Aivorungon herniaatio | Hengityslama, kohonnut verenpaine, bradykardia, kuolema |

TAULUKKO 7. Kohonneen aivopaineen hoito.

Aloita hoito välittömästi
30 asteen kohoasento (pää suorassa)
Hyperosmolaalinen hoito
Hypertoninen keittosuola (3 %:n vahvuinen natriumkloridiliuos) 2–5 ml/kg boluksina (ad 100 ml)
Edeltävän hiilidioksidiasapaineen tavoitteleva ventilaattorihoidon aikana
Riittävä happautaminen (happikylläisyys > 97 %, valtimoveren happiasapaine 13–18 kPa)
Verenpaineen seuranta, riittävän verenpainetason turvaaminen, aivojen läpivirtauspaine > 60(–70) mmHg
Aivopaineen mittaust
Syvä sedaatio

mällä lapsi respiraattoriin sekä pitämällä veren hiilidioksidiasapaine intubaatiota edeltävissä lukemissa. Mannitolin käyttöä emme suosittele haittavaikutusten vuoksi. Dekompressiivisen kraniektomian käyttämisestä hätätilanteesakaan on kirjallisuuden perusteella varsin niukasti näyttöä.

MARI-ANNE PULKKINEN, LT, lastenendokrinologi

HUS, lasten ja nuorten sairaudet

JANNE KATAJA, LT, dosentti, osastonylilääkäri

Lasten ja nuorten teho-osasto, lasten ja nuorten klinikka, TYKS

LIISA SAARIKOSKI, LT, lastenendokrinologi

Lasten ja nuorten diabeteskeskus, lasten ja nuorten klinikka, TYKS

ANNA-KAISA TUOMAALA, LT, lastenendokrinologi

HUS, lasten ja nuorten sairaudet

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

Lopuksi

Diabeettiseen ketoasidoosiin liittyy väestötutkimusten perusteella 0,5–1 %:n kuolleisuus. Vaikka kuolleisuus on viime vuosikymmenten aikana vähentynyt, se on edelleen tärkein alle 15-vuotiaiden tyypin 1 diabetesta sairastavien kuolinsyy. Potilaiden, joiden diabeteksen hoitotasapaino on huono ja joilla esiintyy toistuvia ketoasidooseja, kuolemanriski on huomattavasti suurentunut. Aivovaurio on tärkein kuolleisuuden ja sairastuvuuden aiheuttaja, ja aivoturvotus aiheuttaa 60–90 % diabeettiseen ketoasidoosiin liittyvistä kuolemista (11).

Lasten ja nuorten diabeettisen ketoasidoosin hoito kuuluu komplikaatioriskien vuoksi lastentautien yksikköön, jossa siitä on riittävästi kokemusta ja jossa voidaan seurata potilaan kliinistä vointia sekä laboratorioparametrejä tiuhaan ja nopeasti. ■

SIDONNAISUUDET

Mari-Anne Pulkkinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Lilly Diabetes), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NovoNordisk, Medtronic Finland, Nordic Infucare, Merck), muut sidonnaisuudet (NovoNordisk, osallistuminen FIAsp-insuliiniin lapsilla tehtyyn tutkimukseen (Onset7))

Janne Kataja: Ei sidonnaisuuksia

Liisa Saarikoski: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Merck), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus Orion)

Anna-Kaisa Tuomaala: Apuraha (Novo Nordisk Degludec -insuliinitutkimuksessa tutkijana mukana), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medtronic Finland Oy, Abbott Nordic, Infucare, Sanofi, Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic, Nordic Infucare, Ferring, Novo Nordisk, Lilly, Merck)

SUMMARY

Diabetic ketoacidosis in children

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life-threatening situation, which may lead to fatal dehydration and metabolic acidosis. It is caused by insulin deficiency combined with high concentrations of counterregulatory hormones. Treatment is based on insulin infusion and suitable fluid treatment. The goal of treatment is to correct dehydration, acidosis and ketosis and gradually fix hyperosmolality and blood glucose levels. Cerebral edema is the major cause of mortality (60–90%) in children and adolescents with DKA. Management should take place in pediatric centers experienced in the treatment of DKA and having laboratory services available. DKA should be considered, if pediatric patient has tachypnea, vomiting or abdominal pain.

KIRJALLISUUTTA

1. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, ym. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19:314–9.
2. Große J, Hornstein H, Manuwald U, ym. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with Human Development Index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res* 2018;50:209–22.
3. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, ym. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018;19:155–77.
4. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990;11:297–304.
5. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, ym. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015;38:1876–82.
6. Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, ym. Does treatment with an insulin pump improve glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatric Diabetes* 2015;16:546–53.
7. Hoshina S, Andersen GS, Jorgensen ME, ym. Treatment modality-dependent risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes: Danish adult diabetes database study. *Diabetes Tech Ther* 2018; 20:229–34.
8. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, ym. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017;318:1358–66.
9. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, ym. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018;378:2275–87.
10. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, ym. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes – an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:12–7.
11. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, ym. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168:999–1005.
12. Patel A, Singh D, Bhatt P, ym. Incidence, trends and outcomes of cerebral edema among children with diabetic ketoacidosis in the United States. *Clin Pediatr* 2016;55:943–51.
13. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med* 2017;53:212–21.
14. Xenos C, Sgouros S, Natarajan K. Ventricular volume change in childhood. *J Neurosurg* 2002;97:584–90.
15. Kamel K, Halperin M. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2015;372:546–54.
16. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, ym. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264–9.